(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号

特開平4-210928

(43)公開日 平成4年(1992)8月3日

	齡別記号	庁内整理番号	FΙ	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34	С	7329-4C		
A61F 13/00		7108-4C		
A 6 1 K 9/00	G	7329-4C		
37/02		8317-4C		
		7108-4C	A 6 1 L	15/01
			審査請求有	第 発明の数2(全 9 頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特膜平3-36099		(71)出願人	590004671
(62)分割の表示	特顧昭58-70179の	分割		インペリアル ケミカル インダストリー
(22)出顧日	昭和58年(1983) 4月	22日		ズ ピーエルシー
				イギリス国 ロンドン ミルパンク イン
(31)優先権主張番号	8211704			ペリヤル ケミカル ハウス (番地なし)
(32)優先日	1982年4月22日		(72)発明者	ジエフリー リチヤード チヤーチル
(33)優先権主張国	イギリス(GB)			イギリス国チエシヤー マクレスフイール
				ド オールダリー パーク (番地なし)
			(72)発明者	フランシス ゴウランド ハツチンソン
				イギリス国チエシヤー マクレスフイール
				ド オールダリー パーク (番地なし)
			(74)代理人	弁理士 矢野 敏雄

(54) 【発明の名称】 コポリマーを含有する製薬または獣医薬組成物

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 コポリマーを含有する製薬的または獣医学的な特競放出性医薬組成物。

【構成】 薬理的に有用なポリペプチドと、製薬的または獣医薬的に認容性で、両親媒性の架構されていない線状、分枝状またはグラフトプロックコポリマーとから成り、その際にコポリマーが最小平均分子量5000を有し、コポリマーが式: A m (BA) 。またはB m (AB) 。の線状プロックコポリマーであるかまたは式:

AB. またはBA.

のグラフトまたは分枝状プロックコポリマーであり、かつ疎水性ポリマーAが

 $-[-CH(CH_3)-CO\cdot O-]_n-$

のポリ (D-、L-又はDL-乳酸) およびポリ (D-、L-又はDL-ラクチド) 、式:

- [-CH2 -CO·O-] , -

のポリグリコール酸およびポリグリコリド並びに前記ポリマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコポリマーから選択され、親水性ポリマーBがポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリエチレンオ

キシド又はポリエチレングリコール並びにそれらのコポリマーから選択されるコポリマー。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬理的に有用なポリペプチドと、製薬的 または獣医薬的に認容性で、両親媒性の架構されていな い線状、分枝状またはグラフトプロックコポリマーとか ら成り、その際にコポリマーが最小平均分子量5000 を有し、コポリマーが式:A (BA) またはB (A B) [式中mは0または1であり、nは整数であり、 Aは製薬的にまたは獣医薬的に認容性の疎水性ポリマー であり、かつBは製薬的にまたは獣医薬的に認容性の親 かまたは式:

AB または BA

[式中A、Bおよびnは前配のものを表わし、かつAま たはBはこれにそれぞれグラフトされたBまたはAをn 単位有する主鎖ポリマーである] のグラフトまたは分枝 状プロックコポリマーであり、かつ疎水性ポリマーAが 生物分解性であるかまたは通常の生理的条件下で加水分 解不安定であり、かつ式:

- [-CH (CH₃) -CO·O-] -

のポリ (D-、L-又はDL-乳酸) およびポリ (D 20 子、インシュリン、ソマトスタチン、グルカゴン、イン ー、L-又はDL-ラクチド)、式:

- [-CH:-CO·O-] -

のポリグリコール酸およびポリグリコリド並びに前配ポ リマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコ ポリマーから選択され、かつ製薬的または獣医薬的に認 容性の親水性ポリマーBが生物分解性であってもなくて もよく、水中または動物の体内の水性、生理的タイプの 環境内に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成す ることができ、かつ式:

*30 【化2】

Glu-His-Trp-Ser-Tyr-B-Ser(0-tBu)-Leu-

Arg-Pro-Azgly-NH2

である、請求項2記載の組成物。

【請求項4】 非ペプチド系の薬理学的に活性な化合物 と、製薬的または獣医薬的に認容性で、両親媒性の架橋 されていない線状、分枝状またはグラフトブロックコポ リマーとから成り、この際にコポリマーが式:A (B A) またはB (AB) [式中mは0または1であ 容性の疎水性ポリマーであり、かつBは製薬的にまたは 獣医薬的に認容性の親水性ポリマーである] の線状プロ ックコポリマーであるかまたは式:

AB または BA

[式中A、Bおよびnは前配のものを表わし、かつAま たはBはこれにそれぞれグラフトされたBまたはAをn 単位有する主質ボリマーである] のグラフトまたは分枝 状プロックコポリマーであり、かつ疎水性ポリマーAが 生物分解性であるかまたは通常の生理的条件下で加水分 解不安定であり、かつ式:

のポリピニルアルコール、式:

(化1)

のポリピニルピロリドン及び式:

- [-CH:-CH:O-] -

水性ポリマーである] の線状ブロックコポリマーである 10 のポリエチレンオキシド又はポリエチレングリコール並 びに前記のポリマーが誘導されるモノマー 2 種以上から 誘導されるコポリマーから選択されるコポリマーであ り、水または水性、生理的タイプの環境中に置かれた際 に水を吸収してヒドロゲルを形成し得ることを特徴とす る、製薬組成物。

> 【請求項2】 薬理学的に有用なポリペプチドがオキシ トシン、パソプレシン、副腎皮質刺激ホルモン、表皮成 長因子、プロラクチン、ルリベリンまたは黄体形成ホル モン放出ホルモン、成長ホルモン、成長ホルモン放出因 ターフェロン、ガストリン、テトラガストリン、ペンタ ガストリン、ウロガストリン、セクレチン、カルシトニ ン、エンケファリン、エンドルフィン、アンギオテンシ ン、レニン、ブラジキニン、パシトラシン、ポリミキシ ン、コリスチン、チロシジン、グラミジンおよびこれら の合成類縁体および変性体および製薬学的に活性のフラ グメント、モノクローナル抗体および可溶性ワクチンか ら選択される、請求項1記載の組成物。

【鯖水項3】 ポリペプチドが

 $-[-CH(CH_1)-CO\cdot O-]$ のポリ (D-、L-又はDL-乳酸) およびポリ (D -、L-又はDL-ラクチド)、式:

- [-CH:-CO·O-] -

のポリグリコール酸およびポリグリコリド並びに前記ボ リマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコ り、nは整数であり、Aは製薬的にまたは獣医薬的に配 40 ポリマーから選択され、かつ製薬的または獣医薬的に路 容性の親水性ポリマーBが生物分解性であってもなくて もよく、水中または動物の体内の水性、生理的タイプの 環境内に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成す ることができ、かつ式:

> - [-CH:-CH (OH) -] -のポリピニルアルコール、式:

【化3】

50

$$- [CH2 - CH-]n - CH2 C = 0$$

$$CH2 - CH2 CH2$$

のポリピニルピロリドン及び式:

$-[-CH_2-CH_2O-]-$

のポリエチレンオキシド又はポリエチレングリコール並 びに前記のポリマーが誘導されるモノマー2種以上から り、水または水性、生理的タイプの環境中に置かれた際 に水を吸収してヒドロゲルを形成し得ることを特徴とす る、製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は、水性、生理的タイプの 環境に置かれた際に長期間にわたってのポリペプチドの 連続的放出を与える薬理学的に活性のポリペプチドの製 薬組成物に関する。

[0 0 0 2]

【従来の技術】特定の薬剤は1度の投与後長期間にわた って連続的に放出させるのが臨床実地で重要な実用上の 利点を有することは以前から認められており、かつ多数 の臨床上有用な薬剤の長期放出を経口投与後に【例えば "レミングトンズ・ファーマシューチカル・サイエンシ ーズ (Remington's Rharmaceut ical Sciences)"、第15版(1975 年)、第1618頁~第1631頁。Mack Pub lishing Company発行(米国ペンシルパ 1631頁~第1643頁) および局所適用後に(例え ば英国特許第1351409号明細書) 与える組成物が 既に開発された。陽管外投与の好適な方法は皮下注射ま たは薬剤を含む固体形、例えばペレットまたはフィルム の植込みであり、多数のかかる植込み可能なデバイスが 記載されている。特に多くの薬剤に関して長期間の薬剤 放出を与える好適な植込み可能なデバイスが薬剤を生物 分解性ポリマーで包囲することにより、または薬剤をか かるポリマーのマトリクス中に分散させることにより得 られ、したがって薬剤はポリマーマトリクスの分解が進 40 むにつれて放出されることが知られている。

【0003】かかる持続的な放出組成物に使用される好 適な生物分解性ポリマーは周知であり、かつ水性、生理 的タイプの環境に置かれた際に加水分解によって徐々に 分解されるポリエステルを包含する。使用された詳細な ポリエステルはヒドロキシカルポン酸から誘導されるも のであり、かつ公知技術はαーヒドロキシカルポン酸、 特にラセミ形および光学活性形両方の形の乳酸およびグ リコール酸から誘導されるポリマーおよびコポリマーに 向けられてきた[米国特許第3773919号および同 50 チドが放出されるかまたはポリペプチドは放出されない

第3887699号明細 : ジャッカニッツ他共著、 "コントラセプション (Contraceptio n) "、第8巻(1973年)、第227頁~第234 頁;アンダーソン (Anderson) 他共著、同第1 1巻(1976年)、第375頁~第384頁:ワイズ (Wise) 他共著、"ライフ・サイエンシーズ(Li fe Sciences)",第19卷(1976 年)、第867頁~第874頁: ウッドランド (Woo dland) 他共著、"ジャーナル・オブ・メディシナ 誘導されるコポリマーから選択されるコポリマーであ 10 ル・ケミストリ(Journal of Medici nalChemistry) "、第16巻(1973 年)、第897頁~第901頁: ヨールズ (Yolle s) 他共著、"プリティン・オブ・ザ・パレンテラル・ ドラッグ・アソシェーション (Bulletin of the Parenteral Drug Asso ciation)"、第30巻(1976年)、第30 6頁~第312頁;ワイズ (Wise) 他共著、"ジャ ーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジ -(Journal of Pharmacy and Pharmacology) "、第30卷 (1978 年)、第686頁~第689頁および第31卷(197 9年)、第201頁~第204頁]。

【0004】英國特許第1325209号(相当米国特 許第3773919号)明細書および米国特許第388 7669号明細書はポリペプチドの長期間のまたは持続 的放出に関する。後者はインシュリンのみを挙げている が、かかる処方の詳細な例を含んでいず、かつポリペプ チドに関する記載はまったく推論的であり、かつ該明細 書に記載された種類の組成物に混入し得るとされている ニア州イーストン在)]、腸管外投与後に(前掲書、第 30 多数の種類の薬剤の広範な記載の中でのみ現われるにす ぎない。事実該明細書で言及された、ポリペプチドを除 く他のタイプの薬剤は実質的にすべて相対的に疎水性で あり、かつ相対的に低い分子量を有しており、かつ該明 細書には、その多くが相対的に親水性であり、かつ相対 的に高い分子量を有するポリペプチドの十分に接続的な 放出組成物を得るべく探求している際に遭遇した困難を 認める記載はない。

> 【0005】薬剤の"持続的な"または"延長された" 放出が連続的ないしは非連続的であってよいことは認め られよう.

> 【0006】ところで実際に公知技術、詳細には、英国 特許第1325209号明細書の知識をポリペプチドの 組成物の製造に適用する歌多くの場合組成物からのポリ ペプチドの放出は長期間にわたって起るが非連続的であ ることが判明した。例えば該明細書に記載されているよ うなポリラクチドポリマーからのポリペプチドの放出は しばしば有意の誘導期が先行し、その期間中はポリペプ チドは放出されず、または多相であり、かつ若干のポリ ペプチドが放出される第1期、少量にすぎないポリペプ

第2期および残りのポリペプチドの殆どが放出される第3期から成る。それとは異なりあり得る相対的に短かい当初の誘導期を別としてポリペプチドが連続的に放出され、少量のポリペプチドが放出される。ないしはポリペプチドが放出されない期間を持たない、ポリペプチドの組成物を提供するのが本発明の目的である。本明細書において"連続的放出"なる官葉は単に実質的に単相であり、変曲点を有していてもよいが、おそらくは"プラトー"相を持たない放出プロフィールを表わすのに使用される。

【0007】英国特許第1388580号明細書にはインシュリンを含有する持続的放出組成物が記載され、該組成物は、水溶性ポリマーをキレート剤と反応させ、次いでポリマーーキレート鎖を水溶液中で多価金属イオンと反応させることにより架橋させて形成されたヒドロゲルをベースとする。インシュリンは予備形成された水溶液中のヒドロゲル中に混入され、かつ全体を均質にし、かつ皮下または筋肉内注射される。

[0008]

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、薬理 20 学的に有用なポリペプチドの植込み可能な、または注射可能な製薬または獣医薬組成物であって、固体形であり、かつ植込み後動物の身体から水を吸収してヒドロゲルを形成し、これからポリペプチドが長期間にわたって連続的に放出される組成物を提供することである。

[0009]

【課題を解決するための手段】本発明により、薬理的に有用なポリペプチドと、製薬的または獣医薬的に認容性で、両親媒性の架橋されていない線状、分枝状またはグラフトプロックコポリマーとから成り、この際にコポリ 30マーが最小平均分子量5000を有し、コポリマーが式:A (BA) またはB (AB) [式中mは0または1であり、nは整数であり、Aは製薬的にまたは獣医薬的に認容性の疎水性ポリマーであり、かつBは製薬的にまたは獣医薬的に認容性の疎水性ポリマーである]の線状プロックコポリマーであるかまたは式:

AB または BA

[式中A、Bおよびnは前配のものを表わし、かつAまたはBはこれにそれぞれグラフトされたBまたはAをn単位有する主領ポリマーである]のグラフトまたは分枝 40 状プロックコポリマーであり、かつ疎水性ポリマーAが生物分解性であるかまたは通常の生理的条件下で加水分解不安定であり、かつ式:

- [-CH (CH₃) -CO・O-] - のポリ (D-、L-又はDL-乳酸) およびポリ (D-、L-又はDL-ラクチド)、式: - [-CH₂-CO・O-] -

のポリグリコール酸およびポリグリコリド並びに前記ポリマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコポリマーから選択され、かつ製薬的または獣医薬的に認 容性の親水性ポリマーBが生物分解性であってもなくてもよく、水中または動物の体内の水性、生理的タイプの環境内に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成することができ、かつ式:

- [-CH:-CH (OH) -] - のポリビニルアルコール、式:

10 [0010]

[化4]

【0011】のポリピニルピロリドン及び式: - [-CH:-CH:O-] -

のポリエチレンオキシド又はポリエチレングリコール並びに前配のポリマーが誘導されるモノマー2種以上から 誘導されるコポリマーから選択されるコポリマーであり、水または水性、生理的タイプの環境中に置かれた際 に水を吸収してヒドロゲルを形成し得る製薬組成物が得られる。

【0012】本発明はポリベプチドに対してまったく一般的に、構造または分子量に関して何の制限もなしに適用できるが、相対的に観水性であるポリベプチドに対してきわめて有用であり、かつ次のリストは網羅し尽したものではないが、本発明の組成物中で使用することのできるポリベプチドを示す:

オキシトシン、パソプレシン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、表皮成長因子(EGF)、プロラクチン、ルリペリン(luliberin)または黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、インシュリン、ソマトスタチン、グルカゴン、インターフェロン、ガストリン、テトラガストリン、ペンタガストリン、ウロガストリン、セクレチン、カルシトニン、エンケファリン、エンドルフィン、アンギオテンシン、レニン、ブラジキニン、パシトラシン、ポリミキシン、コリスチン、チロシジン、グラミジン、およびこれらの合成類縁体および変性体および観察学的に活性のフラグメント、モノクローナル抗体および可溶性ワクチン。

【0013】本発明を適用可能である詳細なLH-RH 類縁体は

[0014]

【化5】

Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(O-tBu)-Leu-

Arg-Pro-Azgly-NH2

[0015] (ICI. 118630) である。

【0016】 "水性、生理的タイプの環境" とは温血動物の身体、特に筋肉系または循環系を意味する。しかし実験研究でかかる環境を温度35~40℃の、場合により生理的pII値に銀衝させた水性液体で模すことができる。

【0017】本発明の連続的放出組成物は、常用の臨床的または獣医学的方法で例えば筋肉内または皮下注射によってまたは皮下への外科的植込みによってポリペプチドで治療することが望ましい動物の体内に置くことがで 10 きる。

【0018】親水性ポリマーBはそれ自体コポリマー、例えば "プルロニクス (Pluronics;登録商標)" または "シンペロニクス (Synperonics:登録商標)" として知られているようなタイプのポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンプロックコポリマーであってよい。

【0019】 薬剤がピオクロデイブル(biocrodible) なポリマーから放出される種々の機構は、 "コントロールド・リリーズ・オブ・ピアクテイブ・マ 20 テリアルズ(Controlled Release of Biactive Materials)" に記載されている [特に第1章、第1頁~第17頁、ヘラー (J. Heller) およびベイカー(R. W. Baker) 共著、R. ベイカー発行。Academic Press、1980年)。

【0020】本発明においてポリベプチドを含有する無水の両親媒性コポリマーを水中に浸漬するかまたは動物の体内の水性生理的環境に置く場合、水の吸収はコポリマーの親水性または水との相互作用性部分の機能であり、かつ物質は膨潤する。しかしこの水の吸収がコポリマーの水に不溶性の部分を不相溶性にし、次いでコポリマーのこれら疎水性部分が架橋点として働き、これがその後の水吸収を制限する働きをする。この膨潤し、水和した状態でマトリクスはマトリクス内に混入された水溶性ポリベプチドに対して投透性であり、したがってかかるポリペプチドは徐々にマトリクスから脱着される。

【0021】膨潤過程で、かつ膨潤して一定の平衡状態に達した時にコポリマーの疎水性部分の加水分解が起り始める。部分的に分解されたコポリマーはより大きな膨 40 両性を有し、そのために加水分解による減成の継続がこの後の水吸収の漸進、マトリクスの水透過性の増加かつポリペプチド脱着の進行をもたらし、これはポリペプチドの濃度減少を補償し、かつその連続放出を維持する。コポリマー材料の好適な設定によりヒドロゲルになる最初の膨潤、引続く活性物質の脱着および引続く、その後の活性物質の脱着を進行させてマトリクス中の濃度減少を補償するための加水分解による減成の速度を制御することができ、その結果前配のように長期間にわたっての連続的放出が得られる。50

【0022】活性物質のかかる理想的な放出プロフィールはまたそれぞれ自身の規定された性質(例えば分子量、分子量分布、プロック構造、親水性、減成性、拡散性)を有する種々のコポリマーを配合することによっても得られ、かつかかる種々の材料の好適な組合せによって活性物質の放出速度、放出の期間を所望によって変えることができる。

【0023】前記のパラメータの好適な選択および/または好適な配合により相対的に低い温度、おそらくは100℃を下回る温度および若干の例では室温において植込み剤中への加工を可能にし、したがって熱敏感性または溶剤敏感性ポリペプチド活性物質を混入する植込み剤の製造に好適である、コポリマー材料を得ることができる。例えば37℃を上回るガラス転移点を有する、ポリエチレングリコールと無定形の疎水性ポリマーのプロックポリマーが特に有用である、それというのもポリエチレングリコールプロックは疎水性プロックを可塑化して相対的に低温で、室温でも加工容易である材料を与え、他方引続き放置するとポリエチレングリコールプロックは結晶化して容易に取扱い可能な物性の硬質生成物を与えるからである。

【0024】上記で定義されたブロックコポリマーはそれ自体新規な有用な物質である。

【0025】かかるコポリマーの詳細なものは L記で定義されたものである。

【0026】本発明により前記のコポリマー2種以上の配合物が得られる。

【0027】これらのコポリマーおよびコポリマー配合物はまたより一般的に前胃内を含む経口、腸管外、眼、直腸または随投与による非ペプチド系薬剤の連続放出に有用である。

【0028】したがって本発明のもう1つの特徴によれば非ペプチド系の薬理学的に活性な化合物および前配のプロックコポリマーを有する製薬または獣医薬組成物が得られ、かつプロックコポリマーはかかる非ペプチド系薬理学的に活性な化合物の連続放出に使用される。

【0029】前記で定義された、製薬的または獣医薬的に認容性、両親媒性の線状、分枝状またはグラフトプロックコポリマーの製法は、モノマー又はポリマーAをボリマーBと、酸化亜鉛、炭酸亜鉛、塩基性炭酸亜鉛、ジエチル亜鉛、有機錫化合物、トリプチルアルミニウム、チタン、マグネシウム、パリウム化合物、重縮合反応用のリサージおよび重合付加反応用のアルキルベルオキシドから選択される好適な触媒の存在において退度約75~約210℃で、場合により不活性な溶剤又は稀釈剤の存任においてかつ場合により減圧で、約2~24時間重縮合又は重合付加により共重合することを包含する。

[0030]

50 【実施例】次に実施例につき本発明を詳説するが、本発

明はこれに限定されるものではない。

[0031]

例 1

分子量20000のポリエチレングリコール30gを撹 拌し、かつ真空 (水銀<0. 1mm) 下に120℃で3 時間加熱した。D、L-ラクチド15gおよびグリコリ ド15gを添加し、かつ混合物を窒素雰囲下に固体が溶 融するまで撹拌した。温度を160℃に上昇させ、かつ オクトエ酸第一錫(2-エチルヘキサン酸第一錫)0. 1 m l を添加した。混合物を 1 6 0 ℃で 3 時間維持し 10 た、その時までに混合物はきわめて粘稠になっていて、 次いで冷却し、アセトン200ml中に溶かした。この アセトン溶液を強力に撹拌されたエタノール1500m 1に徐々に添加し、こうして製造された沈澱物を濾取 し、かつ真空炉内で室温で3時間、次いで40℃で一夜 乾かした。

【0032】このコポリマーのn.m.r.スペクトル はジューテロクロロホルム中でこれがオキシエチレン 基:乳酸基:グリコール酸基=2:1:1の組成を有す ることが示された。

【0033】このコポリマーを約60℃で成形して軟 質、プラスチック透明フィルムにした。試料39mgを 水中に置いた際4時間にわたって水135mgを吸収し て急速に膨潤し、透明なヒロドゲルを与え、これは引続 き37℃で2週間にわたって崩壊した。

[0034]

例2

例1に記載のポリマー20.2mgおよびウシの成長ホ ルモン (BGH) 5. 1 mgを約40℃で一緒に配合し て不透明な配合物が得られた。これを成形して厚さ1m 30 mのスラブにした。このスラブをpH8.6の緩衝溶液 (M/15級衝剤、pH8.6、アジ化ナトリウムを含 有) 中に浸漬した。これは高圧液体クロマトグラフィー でBGHと同じ保持時間を有する分子量約22000の 物質も少なくとも12日間にわたって放出した。

[0035]

例3

例2に記載の方法を用いてコポリマー/BGH配合物を 成形して重さ約45mgのBGH約20%を含むディス クにした。かかるディスクをそれぞれ下垂体除去された 40 ラット中に植込んだ際に動物の体重は7日間にわたって 平均25%増加し、それに対してそれぞれプラシーボー 植込み剤を与えられた対照動物の体重は重質的に不変で あった。

[0036]

例4

例1に記載のコポリマー13.5mg、および特定の抗 原特異性および780000を上回る分子量を有するモ ノクロンのマウス免疫グロブリンA (IgA) 1.5m gを50℃で配合してコポリマー中のIgAの均質混合 50 に記載の方法を用いて精製した。

10

物にし、かつこのタンパク質/コポリマー混合物を成形 して直径約2mmの球にした。「gAの試験内放出を夕 ンパク質コポリマーを3.7℃の緩衝剤(ホスフェートで 級街させた塩水、pH7.2)中に浸漬することにより 評価した。酵素結合免疫検定法を用いて水性媒体を活性 IgAについて検定した。生物学的に活性なタンパク質 の放出は2日後に開始し、かつ少なくとも9日間続いた ことが示された。

[0037]

何5

分子量20000を有するポリエチレングリコールをク ロロホルム150mgに溶かし、かつ蒸溜水約300m 1で7度洗浄し、水性洗液を棄てた。クロロホルムを減 圧下に蒸発し、かつ精製したポリエチレングリコールを 160℃/0.05mmHgで1時間乾かした。

【0038】オクトエ酸第一锡(2-エチルヘキサン酸 第一錫) 約5gを140℃/0.055mmHgで加熱 することにより精製して不純物を除去した。特製したボ リエチレングリコール14、3gを真空(0.05mm 20 Hg) 下に100ml-丸底フラスコ中で1時間160 ℃に加熱した。製造されたばかりの純粋なD、Lーラク チド42.9gを窒素下に添加し、かつ混合物をもはや 撹拌し続けることができなくなる粘度になるまで撹拌し た。3時間後高度に粘稠な生成物が得られた。混合物を 冷却させ、フラスコをこわし、フラスコの内容物をアセ トン約300mlに溶かし、かつ溶液を濾過した。濾液 を強力に撹拌しながら徐々にエタノール約1000ml に加えると繊維状の沈澱物が得られ、これを集め、かつ 真空濾内で一夜30℃で乾かした。n.m.r.による 生成物の分析は生成物がオキシエチレン基:乳酸基= 1:3の組成を有することを示し、かつクロロホルム中 での極限粘度数は1.055であった。

【0039】生成物を成形して薄い(0.2mm)、軟 質のプラスチック透明フィルムにした。水中に浸漬する とフィルム0. 54gは37℃で1日で重量が0.95 gに増加した。水和した透明フィルムは当初の乾燥コポ リマーよりも優れた剛性および強度を有していた。35 日後フィルムは無傷であり、かつ良好な機械的性質を保 持し、このコポリマーがn.m.r.による組成の変化 によって示される通り緩慢にのみ滅成されることを示 ₹.

【0040】ウシの成長ホルモンを60℃で乾燥コポリ マー中に混入する際に得られるポリペプチド/ポリマー 配合物は分子量22000の生成物を緩衝剤(M/15 ホスフェート級衝剤、pH8.6)中に少なくとも7日 間にわたって放出する。

[0041]

Ø# 6

分子量6000のポリエチレングリコール50gを例5

【0042】精製した乾燥ポリエチレングリコール7. 5 g および塩化第一鍋二水和物 1 5 m g を室塩で混合 し、次いで高真空(0.1~0.01mmHg)下で撹 拌しながら155℃に加熱し、かつこの温度で2時間維 持し、その間新しく製造した無水のD、L-ラクチド2 2. 5gをこの混合物に窒素下に添加し、かつ溶融させ た。反応温度を155~160℃で3時間維持して粘稠 な生成物にする。これをポリテトラフルオルエチレンフ ィルム上に注ぎ、かつ冷却させた。ポリマーの生成物を を、アセトン溶液をエタノール600ml中に注ぐこと によって単離した。沈澱物を60℃で真空炉中で一夜乾 燥した。ポリマーはクロロホルム中で極限粘度数 0. 4 1を有していた。圧縮して薄いフィルム (O. 2mm) とし、かつ水中に浸漬した際にポリマーは37℃で24 時間にわたってそれ自体の重量の水を吸収して強靭なヒ ドロゲルを与える。

[0043]

例7

子量6000) 25部およびポリ (D, Lーラクチド) 75部を含有するプロックコポリマー99mgを無水物 不含の氷酢酸4.5mlおよび蒸溜水0.5ml中に溶 かした。このポリマー溶液にマウスの表皮成長因子(E GF) 1. 1mgを含有する溶液200μ1を添加し、 かつ混合物を均質にした。この均質溶液を凍結し、次い で18時間凍結乾燥し、牛成物を50℃で成形して重量 40mg (約8mm×4mm×1mm) の植込み剤にし た。 植込み剤を37℃のヒト血清1m1中に置き、かつ EGFの放出を血清のアリコート上で放射線免疫検定法 30 により例定した。結果は少なくとも3日間にわたるペプ チドの連続放出を示した。

[0044]

例8

当モルの割合のD、L-ラクチドとグリコリドを含有 し、かつクロロホルム中の限界粘度 0. 20を有するコ ポリマー25gを無水の酢酸エチル50mlに溶かし、 かつ溶液を窒素下に撹拌しながら還流加熱した。ラウロ イルペルオキシド0.25gを新しく蒸溜したビニルビ ロリドン25mlに溶かした。混合物を還流ポリマーに 40 2時間にわたって少量ずつ添加し、かつ混合物を更に6 時間還流加熱した。冷却した際混合物はゲル化した。沈 殿はしばしばコロイド懸濁液を与えるので、沈澱法を用 いてのポリピニルピロリドンのホモポリマーの除去によ る両親媒性プロックグラフトコポリマーの精製は困難で あり、かつラクチド/グリコリドコポリマーへのポリビ ニルピロリドンのグラフトが起ったことを示した。

【0045】酢酸エチル混合物を70℃に加熱し、かつ エタノール50mlを添加してコロイド感濁液が得ら 12

を単離した。こうして得られたポリマーを真空下に90 ℃で一夜にわたって乾燥して冷却した際にグラフトコポ リマーとホモポリピニルピロリドンから成る喰い生成物 が得られた。生成物はクロロホルム中で極限粘度数 0. 29および約50%のホモコポリマーとしてのポリビニ ルピロリドンおよびグラフトプロックコポリマーを有し ていた。

【0016】こうして得られたポリマー0、15gおよ びICI118630(0.05g)を無水物不含の氷 加温しながらアセトン70m1に溶かし、かつポリマー 10 酢酸5m1に溶かし、かつ水銀0.01mmで22時間 凍結乾燥した。

> 【0047】生成物を110℃で20秒間成形してスラ ブ(約0.8cm×1.2mm×2mm、重さ30m g) にし、これは37℃のpH7. 4の水性緩衝剤中に 浸漬すると数日間にわたってペプチドを放出した。

[0048]

例9

分子量14000を有するポリピニルアルコール50g を市販のD、L-乳酸(水約12%含有)500g中に 例6で製造されたような、ポリエチレングリコール(分 20 窒素下に撹拌しながら溶かした。混合物を140℃に加 熱し、かつ水を8時間にわたって溜去し、その間に混合 物は次第により粘稠になり、かつ温度は190℃に上っ た。もはや水が溜去されなくなったら、圧力を水銀約2 5 cmに下げ、かつ混合物を更に8時間加熱した。最後 に圧力を水銀0. 1mmに下げ、かつ混合物を200℃ で8時間加熱してきわめて粘稠なこはく色の生成物が得 られた。

> 【0049】ポリマーを冷却させ、かつフラスコを破壊 した。生成物を小片に割り、かつメタノール1、51に 溶かし、かつ生成物を蒸溜水101中で沈澱させること により単離した。沈豫物を更に水51で洗い、かつ真空 下で室温で8時間、最後に100℃で16時間乾燥して こはく色のガラス様生成物を与え、これは低分子量のポ リ乳酸側鎖を含むポリピニルアルコール主鎖から成り、 クロロホルム中の極限粘度数は0.65である。生成物 はポリ乳酸約85%を含有し、かつ側鎖のポリ乳酸平均 鎖長は約3.5であった。

> 【0050】ポリマーを100℃で成形し、スラブ(1 cm×0. 2cm×0. 2cm) にした、これを37℃ で水中で浸漬した。生成物は水を吸収し、かつ可撓性に なり、かつ腐蝕して2ケ月にわたって可溶性生成物を与 えた。

[0051]

例10

マウス表皮成長因子(蒸溜水中の21mg/m1ー溶液 285 µ 1) を90%-水性酢酸2.5m1中の80/ 20ポリ (D. レーラクチド) / PEG6000コポリ マー(クロロホルム中で極限粘度数0.36(45m g)の溶液に添加した。ペプチドとポリマーの溶液を凍 れ、これから $n-\Lambda$ キサン2 1中で沈殿させてポリマー 50 結し、次いで0. 0 1 mmH g で <math>2 4 時間凍結乾燥して

1.7

乾燥生成物が得られた。凍結乾燥物質を60℃で成形し てペプチドそれぞれ0. 3mgおよび1. 5mgを含む 重量13.5mgと15.3mgの植込み剤にした。

【0052】これらをそれぞれ胃ろうを備えた2匹のネ コに皮下に植込んだ。血液試料を取出し、かつヒスタミ ン刺激に応答する胃酸発生量を測定した。ペプチドは植 込み後の最小でも3日間放射線免疫検定により血液中で 検出され、かつ胃酸の発生量は植込み後の3~6日間の 抑制を示した。

[0053]

例11

マウス表皮成長因子(蒸溜水3201中ペプチド10. 5 mgの溶液120μl)を90%-水性酢酸1.8m 1中の、クロロホルム中で0、39の極限粘度数を有す る85/15ポリ(D. L-ラクチド)/PEG600 0コポリマー36mgの溶液に添加した。得られた溶液 を凍結し、かつ一夜にわたって凍結乾燥した。凍結乾燥 物質を70℃で成形して重量16.9mgの植込み剤 (寸法:約1×1×5mm) にした。

【0054】この値込み剤からペプチドは連続的に少な 20 くとも15日間にわたってアジ化ナトリウム0.1%を 含有する水中の10%-ヒト血清中に放出された。

[0055]

例12

ポリペプチドの植込み剤からの放出に対する組成物およ びプロックコポリマーの親水性の効果を示すために次の 比較を行なった。

【0056】別個の実験で次のものを用いて植込み剤を 製造した:

ル25w/w%およびポリ (D, L-ラクチド) 75w /w%を含む、クロロホルム中で極限粘度数0、39の ブロックコポリマー。

[0057]

(b) 分子量6000を有するポリエチレングリコー ル5w/w%およびポリ (D. L-ラクチド) 95w/ w%を含む、クロロホルム中で極限粘度数0.79のプ ロックコポリマー。

[0058] ポリマー76. 2mgおよびIC[118 630 (酢酸塩として23.8 mg、純粋なペプチド2 40 0 mgに相当) を無水物不含の氷酢酸 1. 5 mlに溶か した。溶液を凍結し、かつ18時間凍結し、かつ凍結乾 燥生成物を約70℃で成形して重量約45~50mgの 植込み剤にした(寸法:約0.2cm×0.2cm×1

【0059】植込み剤を37℃のマッキルペインの緩衝 剤(pH7.4)1m1中に浸漬し、かつ水性媒体の試 料1mlを所定の時点で取出し、かつ高圧液体クロマト グラフィーにより薬物合量を検定した。取出された水性

媒体の代わりにその都度新しい緩衝刺1mlを入れた。 【0060】これらの放出実験はポリエチレングリコー ル25%を含むより親水性のポリマーを用いて製造され た植込み剤は化合物を約18日間にわたって放出するこ とを示した。

【0061】対照的にポリエチレングリコール5%を含 有する、より親水性ではコポリマーを用いて製造された 植込み剤は連続的に少なくとも250日間放出すること を示した。

10 [0062]

例13

分子量5000を有するポリ(エチレングリコールメチ ルエーテル)を例5のようにして精製した。

【0063】精製したポリ(エチレングリコールメチル エーテル) 20gを160℃/0.01mmHgで1時 間乾燥した。無水の新しく製造されたD、L-ラクチド 80gを添加し、かつ混合物を窒素雰囲気下で160℃ で撹拌した。すべてのD、L-ラクチドが溶けた後オク トエ酸第一鍋(2~エチルヘキサン酸第一鍋)0.15 mlを添加し、かつ混合物を160℃で6時間維持し、 その間にきわめて粘稠な生成物が形成された。混合物を 冷却させ、フラスコを割り、かつ内容物をアセトン20 0mlに溶かした。ポリマーのアセトン溶液を強力な撹 拌下にヘキサン2000mlに添加し、ポリマーを沈澱 させた。沈澱ポリマーは減圧下に24時間70℃で乾燥 してAB構造を有するブロックコポリマーが得られ、こ こでAはポリラクチドであり、かつBはポリ(エチレン グリコールメチルエーテル) である。

【0064】このコポリマーは油中水分散液を製造する (a) 分子量6000を有するポリエチレングリコー 30 のに特に有用であり、これはマイクロカプセルを製造す るために、またはマイクロカプセル包封法で使用するこ とができる。

> 【0065】例えばコポリマー5gを塩化メチレン20 0mlに溶かし、かつ化合物20mgを含むICI. 1 18630の水溶液1mlを強力に撹拌しながら添加し て安定な油中水分散液を製造した。

> 【0066】袖中水エマルジョンを強力に撹拌し、かつ 非溶剤、例えばヘキサン2000mlを徐々に添加して マイクロカプセルを製造し、これを濾過により単離し、 かつ乾燥して薬物/ポリマー混合物が得られ、これはこ のマイクロカプセルまたはマイクロカプセル化された形 においても数日間にわたって持続された放出を与える。

> 【0067】前記の方法で使用されたポリ(エチレング リコールメチルエーテル)の代わりにポリ(エチレング リコール)の他の誘導体を使用して同様のプロックコポ リマーを製造した。好適な例はモノセチルエーテル(セ トマクロゴールズ) およびステアリン酸エステスであ

フロントページの**統**き

(51) Int. Cl. 4		微別配号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	37/24		8317-4C		
	37/42	•	8317-4C		
	37/43		8317-4C		
	37/54		8317-4C		
	37/66	н	8317-4C		
	39/00	G	8413-4C		
	39/395	M	8413-4C		
A 6 1 L	15/16				
C 0 8 G	63/08	NLW	7211-4 J		
	81/00	NUS	7142-4 J		